

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Кассу Елены Маджес

на тему: «**Современные подходы к разработке технологии получения кислорода медицинского в полевых условиях и его стандартизация**»,

представленной на соискание ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальности

14.04.01 – технология получения лекарств

1. Актуальность выполненного исследования

Газы медицинские - это одна из фармакопейных лекарственных форм, важнейшим представителем которой является лекарственное средство - кислород медицинский (КМ). В мировой медицинской и фармацевтической практике встречается КМ в газообразном и жидком виде в концентрации 99,5%, в газообразном виде в концентрации 93%. Эти различия обусловлены спецификой технологии их получения, в основе которой лежит процесс разделения воздуха (криогенная ректификация, кратковременная безнагревная адсорбция, мембранная технология). Начиная с 50-х годов прошлого века кислород в промышленных объемах получают криогенной ректификацией - технологией хорошо изученной и валидированной: в Государственную Фармакопею Российской Федерации 14 издания включены фармакопейные статьи ФС.2.2.0027.18 «Кислород медицинский жидкий 99,5%» и ФС.2.2.0026.18 «Кислород газ медицинский 99,5%», полученные криогенной ректификацией. Кратковременная безнагревная адсорбция, технология которая позволяет получить КМ газообразный с объемной долей кислорода около 93%, и рассматривается как альтернативная для полевых условий, недостаточно изучена для того, чтобы гарантировать получение с ее помощью качественного и безопасного КМ. Так, в Европейской Фармакопее и в Американской фармакопее на КМ газообразный 93% перечень показателей качества различен. В ряд фармакопей мира данный вид КМ не включен, в том числе в ГФ РФ.

Проведенное автором диссертационное исследование с применением комплексного подхода показало, что адсорбционная технология является

оптимальной для реализации в войсковом и госпитальном звеньях медицинской службы Вооруженных Сил РФ, в том числе в полевых условиях. В этой связи исследования, направленные на формирование технико-технологических решений, обеспечивающих создание мобильной установки для получения, накопления, хранения (распределения) кислорода медицинского фармакопейного качества является актуальной задачей военной фармации.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации Кассу Елены Маджед впервые реализован комплексный подход, включающий в себя риск-ориентированный анализ, финансово-экономический анализ, анализ прототипов и опытно-экспериментальный. Это позволило впервые предложить компоновочное решение, соответствующее требованиям современной фармации и обосновать полученные результаты. Научной новизной является сравнительное исследование свойств цеолитов и признание оптимальной маркой немецкий цеолит Na13X «13XAPG MOLSIV». Представлены изотермы адсорбции для всех видов исследуемых цеолитов. Проведенные 57 опытов впервые позволили оценить эффективность адсорбции при заборе воздуха обогащённого диоксидом углерода, как одним из основных компонентов дымовых и пороховых газов. Также впервые, с помощью экспериментальной лабораторной установки, было определено оптимальное соотношение адсорбентов для предварительной осушки воздуха: гранулированный оксид алюминия активированный и цеолит. Было проведено испытание по определению истираемости и прочности гранул цеолита, как имитации возможных повреждений цеолита при транспортировании в мобильной установке. Обоснованным технико-технологическим решением по результатам этих испытаний явилась минимизация риска порошокования гранул путем

введения в конструкцию генераторов специальных многослойных фильтров, прижимной крышки и перфорированных полочных разделителей. Важно, что впервые был изучен полный компонентный состав получаемого с помощью подобной установки КМ 93% до и после транспортирования. Результатом проведенных исследований является обоснование перечня идентифицируемых примесей и уровня их допустимого содержания.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что предложенные в результате экспериментально-теоретического изучения технические решения позволили их учесть при военно-научном сопровождении ОКР «Разработка технических средств обеспечения кислородом медицинским войскового и госпитального звеньев медицинской службы ВС РФ» (шифр «Кислород»). В свою очередь, создание мобильной установки для получения, накопления (хранения), распределения кислорода медицинского газообразного, смонтированной на автоприцепе в контейнерном исполнении по технологии короткоцикловой безнагревной адсорбции (МУПК-КБА-93) и дальнейшее принятие ее на снабжение приблизит медицинскую помощь к передовым этапам эвакуации. Проведенные работы по квалификации оборудования (монтажа, функционирования и эксплуатации), по валидации процесса получения КМ 93% позволили включить данные документы в регистрационное досье на ЛС. Важной составляющей практической значимости данной работы является разработка опытно-промышленного регламента, проекта нормативной документации (НД) фармацевтической субстанции «Кислород медицинский, субстанция-газ сжатый 93%» и проекта соответствующей фармакопейной

статьи (ФС) с целью дальнейшего ее включения в Государственную Фармакопею РФ (ГФ РФ).

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 5 глав, выводов, общего заключения, а также списка сокращений и условных обозначений, приложений и списка литературы, включающего 98 отечественных и 43 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 45 рисунками.

Первая глава «Анализ этапов обращения кислорода медицинского, значимых для дальнейшей разработки технологии его получения в полевых условиях и стандартизации» (обзор литературы) содержит обзор литературных данных, нормативно-правовых и технических документов, посвящённых этапам обращения КМ, значимых для дальнейшей разработки технологии его получения в полевых условиях и стандартизации. Приведены данные сравнительной характеристики способов получения кислорода и оценка возможности их технической реализации в полевых условиях. Сделан вывод о том, что реализовать в полевых условиях технически успешно целесообразно лишь технологию короткоциклового безнагревной адсорбции. Описаны схемы кислородообеспечения современного гражданского и военного здравоохранения. Содержатся сведения о различиях в нормативно-правовом регулировании обращения КМ на современном фармацевтическом рынке в РФ и за рубежом. Важным разделом главы 1 является анализ результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ военного здравоохранения в области получения кислорода медицинского с помощью технологии короткоциклового безнагревной адсорбции, который во многом подтверждает актуальность исследования.

Глава 2 – «Материалы и методы исследования» построена классическим для технологических исследовательских работ образом. Обозначен

объектисследования, приведена характеристика материалов и методов, примененных в ходе научной работы. Следует отметить наличие в глава 2 дизайн-программы исследования, реализация которой раскрывается в следующих главах.

Глава 3—«Обоснование выбора технологии получения кислорода медицинского, перспективной для реализации в полевых условиях с учетом приоритетности подходов» состоит из четырех разделов. Приведена диаграмма Ишикавы, в которой выделены технические риски (доставка, хранения, получения), риски, связанные с работой персонала, риски нормативно-правового обеспечения. Риски оценены методом анализа причин отказов и критических эффектов. Определена производительность установки для получения кислорода из расчета потребности в КМ медицинской роты бригады – не менее 200 000 л/сут. В данной главе диссертант освещает результаты поиска прототипов установок короткоцикловой безнагревной адсорбции, которые могли бы послужить основой для дальнейшего усовершенствования и корректировки тактико-технических характеристик для полевых условий. Рассмотрены изделия зарубежных армий. В качестве прототипа выбран отечественный генератор «GO-10». Опытно-экспериментальный подход диссертантом был реализован в условиях лаборатории на базе ООО «Дженерал Газ» (г. Москва) на экспериментальной установке в соответствии с дизайн-программой научного исследования.

Глава 4 – «Исследование технологических свойств цеолитов и технические решения для создания опытного образца мобильной установки получения кислорода медицинского в полевых условиях» посвящена опытно-экспериментальной части диссертационного исследования. С помощью экспериментальной установки в лабораторных условиях проведены исследования физико-химических и технологических свойств трех видов цеолитов, в том числе время пребывания воздуха в адсорбере и высота зернистого слоя. Изучено влияние факторов, вытекающих из необходимости

работы установки в полевых условиях на качество кислорода. Произведены балансовые расчеты, на основании которых построены изотермы адсорбции. Расчетным способом определено значение время диффузии воды для трех цеолитов. Проведенные 57 экспериментов в условиях «наихудшего случая» в присутствии газа-маркера дымовых и пороховых газов – CO_2 на трех типах цеолита и при введении в нижнюю часть колонны адсорбера 5%, 7% или 10% гранулированного оксида алюминия активированного в качестве предварительного осушителя позволили установить, что оптимальным является соотношение активированного оксида алюминия 7% и цеолита «13X APG MOLSIV» в условиях давления на входе 5 Бар, расход кислорода 25 л/мин. Сделан вывод о том, что уровень примесей диоксида и моноксида углерода необходимо контролировать в режиме он-лайн и включить их в спецификацию проектов НД и ФС. Приведены результаты работы опытного образца установки оценки влияние климатических условий в течении 3 суток. Сделан вывод о том, что все системы установки работали в штатном режиме, а параметры качества $\text{KM}93\%$ соответствовали нормам проекта НД и ФС. Обоснована конструкция опытного образца мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного.

Глава 5—«Определение показателей качества кислорода медицинского газообразного 93% и его стандартизация» является заключительной и состоит из 4 подразделов: исследование компонентного состава получаемого газа, выбор идентифицируемых примесей и определение их уровня, стандартизация лекарственного средства «Кислород газ медицинский 93%» и разработка плана регистрационных мероприятий, валидация аналитических методик.

Приведены данные исследования компонентного состава кислорода медицинского 93%, полученного с помощью опытного образца установки. Азот, вода и аргон – являются примесями, которые содержатся в получаемом газе, являются не токсичными в обнаруженном количестве. Предложены показатели качества и методики их определения, выбор которых основывается

как на результатах собственных исследований, так и на комплексном анализе требований к качеству КМ зарубежных фармакопей. В план регистрационных мероприятий включены 3 этапа и базируются на том, что КМ93% является фармацевтической субстанцией. Приведена спецификация. В соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» определены: количественное определение доли кислорода (специфичность основного компонента, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность); посторонние примеси - CO, CO₂ (специфичность - по пределу содержания, предел обнаружения - по пределу содержания).

Главы 1, 3-5 содержат выводы, соответствующие содержанию. Выводы взаимосвязаны с поставленными задачами диссертации и свидетельствуют, что цель и задачи исследования достигнуты.

В целом, научно-практическая значимость рассматриваемой работы не вызывает сомнения. Диссертация представляет собой законченное научное исследование и содержит результаты, которые позволяют внести существенный вклад в военное здравоохранение.

Однако при общей положительной оценке диссертационного исследования по рассматриваемой работе имеются следующие дискуссионные вопросы, замечания и недостатки, к числу которых следует отнести:

1. При взрыве нитропроизводных образуется огромное количество различных газообразных продуктов в том числе и оксиды азота и CO, однако то количество газов, которое может помешать процессу сорбции по сути в чистом поле требует подрыва большого объема боеприпасов рядом с установкой, так тогда и установки-то не будет. Это можно было и не учитывать.

2. Очень правильно поставлен вопрос испытаний установки в различных климатических условиях, показано что она устойчиво работает в широком диапазоне температур, но, наверное, самое важное это влияние влаги. Почему не проводили испытания в климатической камере при 20% относительной влажности и 100% относительной влажности?

3. В данном случае возникает коллизия права. Вы регистрируете НД и ПР как субстанцию, в это случае по 61-ФС предприятие производитель должно иметь лицензию на производство, и соответственно, четко указанный адрес производства. Тогда и правила GMP и все прочее. В данном случае очевидно, что такое производство ничем не отличается от обычного кислородного завода, имеющегося в каждой области, кроме больших затрат на производство. Самая главная ценность работы создание мобильной установки для экстремального получения газообразного кислорода. Планируется к регистрации установка как медицинское изделие? В общем в порядке дискуссии эта проблема требует проработки вне рамок данной работы и решения проблемы, как мне кажется.

4. Для регистрации нового лекарственного препарата, в том числе и кислорода медицинского требуется, как минимум, проведение доклинических исследований, тем более что концентрация получаемого технологией КБА кислорода отличается от «классической» концентрация кислорода. Проводились ли доклинические исследования получаемого кислорода медицинского?

По теме диссертации опубликовано 12 работ, 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлена нормативная и техническая документация на «Кислород газ медицинский 93%» в виде опытно-промышленного регламента и проекта фармакопейной статьи для включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации, что свидетельствует о научно-практической значимости данной диссертационной работы.

Данные диссертации были использованы в практической работе главным исполнителем ОКР «Кислород» в рамках военно-научного сопровождения Военно-медицинской академией имени С.М. Кирова при реализации технических решений диссертанта при создании опытного образца мобильной установки для получения, накопления (хранения), распределения кислорода медицинского газообразного, смонтированной на автоприцепе в контейнерном исполнении по технологии короткоциклового безнагревного

адсорбции (МУПК-КБА-93). Проведенная работа по стандартизации кислорода является практической значимой, так как доказывает качество и безопасность, получаемого помощью адсорбционной технологии, кислорода медицинского газообразного 93%, позволяет включить результаты исследования в регистрационное досье с целью внесения в государственный реестр нового лекарственного средства и в дальнейшем включить в Государственную Фармакопею Российской Федерации соответствующую монографию.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения. Приводимые автором выводы логически вытекают из проведенных исследований, четко взаимосвязаны с поставленными задачами исследования, изложены емко и свидетельствуют, что цель и задачи диссертационного исследования достигнуты.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Кассу Елены Маджед на тему: **«Современные подходы к разработке технологии получения кислорода медицинского в полевых условиях и его стандартизация»**, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современного военного здравоохранения по изучению технологии получения кислорода медицинского в полевых условиях и его стандартизации.

По актуальности, научной новизне, объему, уровню опубликованности, практической значимости и достоверности полученных результатов

диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Кассу Елены Маджед**, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук,
профессор, заведующий кафедрой
фармации и химии федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(15.00.01 – Технология лекарств и
организация фармацевтического дела)

Петров Александр Юрьевич

626028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Телефон: +7343-214-85-20
E-mail: uniitmp@yandex.ru

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова А.Ю.
заверяю

Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения
17 августа 2020 г.



Чупракова Светлана Васильевна